

FARMACOGENÓMICA

La medicina personalizada



Óscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.

Prólogo por: Ana Lucia Valle, Ph.D.

PRÓLOGO

Abordar y presentar el tema de Farmacogenética y Farmacogenómica de una manera clara, precisa y accesible incluso para un lector lego en la materia, es un reto que ha sido enfrentado en forma sobresaliente en esta obra, por el Doctor Óscar Cóbar Pinto.

Los avances científicos y tecnológicos en el área de genoma humano permiten iniciar la difícil tarea de dar respuesta a la creciente necesidad de una terapéutica medicamentosa más personalizada. Las diferentes respuestas presentadas por individuos y poblaciones humanas ante la administración de fármacos, hace necesario la continua búsqueda de las variables genéticas de población a través de una investigación científica seria, pero sobre todo con una base ética.

Los conocimientos en biología molecular, los análisis genómicos y proteómicos integrados, están siendo utilizados cada vez más por grupos multidisciplinarios de profesionales, donde el papel del Químico Farmacéutico es clave, según lo enfatiza el Autor.

Esta obra presenta los conceptos básicos de Farmacogenética y Farmacogenómica, considerando las bases moleculares de la terapéutica, la respuesta diferenciada a los medicamentos por parte de poblaciones humanas, así como la aplicación y análisis.

Una de las fortalezas de este libro, es hacer frente a las limitaciones de otros textos con la presentación de datos provenientes de estudios sobre la diversidad de la genética en la población guatemalteca.

Asimismo, considera datos de América Latina y discute sobre los requisitos de un laboratorio de investigación y de un laboratorio a nivel hospitalario en Farmacogenética y Farmacogenómica en Guatemala.

Este libro tiene varias características diseñadas para ayudar a los profesionales y estudiantes a entender conceptos y principios importantes de la genómica. Dedicó una importante parte a discutir sobre el Citocromo P450, considerando las enzimas que metabolizan los medicamentos y su incidencia en las diferencias genéticas de la población guatemalteca.

Cada capítulo es abordado de forma coherente y ofrece un resumen conciso al final presentado por medio de una conclusión, lo cual hace más fácil la comprensión del material.

Es importante mencionar que los estudios de la diversidad genética y el desarrollo de fármacos apropiados ya pueden realizarse en Guatemala, según lo indica el Autor, en esta obra que incluye además, información importante sobre química computacional y diseño “*in silico*” de medicamentos.

Ana Lucia Valle, Ph.D.
Junio de 2015

AGRADECIMIENTOS

Este breve ensayo sobre Farmacogenómica, que pretende introducir a la comunidad de las Ciencias de la Salud el conocimiento actual sobre la relación existente entre el genoma individual de las personas y su respuesta a la administración de medicamentos, las bases genéticas de la probable propensión a sufrir enfermedades a lo largo de su vida y su abstracción a la genética de poblaciones, no habría logrado ser una realidad sin la contribución de mi familia, docentes, investigadores, Instituciones y amigos interesados en mejorar las condiciones de salud de la población, especialmente aquella de escasos recursos económicos.

Profesores Universitarios e investigadores como Rodrigo Vargas, quien con sus investigaciones en Guatemala sobre nuestro perfil de Polimorfismos del Citocromo P450 y su contribución en la escritura de los Capítulos 4 al 9 de este libro; el equipo de investigación del Laboratorio de Farmacogenética y Farmacogenómica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por su involucramiento, conciencia social y claridad para seguir desarrollando la temática en Guatemala; Instituciones como el Instituto para la Investigación Científica y la Educación Acerca de las Enfermedades Genéticas y Metabólicas Humanas –INVEGEM-, cuya altruista labor de atención a las personas y familias afectadas por enfermedades hereditarias de origen genético de mayor prevalencia en la población Guatemalteca, principalmente niños, es una inspiración para continuar impulsando sin descanso la introducción de “la Medicina Personalizada” en nuestro sistema de salud, la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, líder en la generación de conocimiento científico en el país, mi “Alma Mater”, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por apoyar la realización de investigaciones en Farmacogenómica en Guatemala y la importante Revista Guatefarma, que es el único medio escrito del país que ha divulgado los fundamentos de esta disciplina, publicando una serie de artículos del suscrito desde 2011 y llevando a la población guatemalteca sus bases estructurales y fundamentos, Editorial Pinillos por creer en su servidor difundiendo este libro electrónico y las diversas universidades nacionales y del exterior que me han abierto las puertas para difundir sus concepciones.

Mención muy especial a mi familia, principalmente a mis hijos Stella María y Oscar Alejandro con sus respectivos cónyuges y mi sobrino Dorian Garzaro, quienes a diario comparten conmigo pensamientos sobre el impacto que la implementación de la Farmacogenómica en Guatemala puede tener en los esfuerzos de mejorar la calidad de vida del guatemalteco.

Sin embargo nada más valioso que el aporte y sacrificio de mi esposa Flor de María, quien con su paciencia por tanta noche de desvelo y fines de semana observándome leyendo artículos científicos, trabajar en la computadora y sus interminables oraciones, es sin duda el vehículo utilizado por Nuestro Señor para que lograra escribir esta obra.

Que este esfuerzo sea el inicio de un “tsunami” académico y científico para que en un futuro cercano podamos en nuestro país administrar “*La dosis correcta, del medicamento correcto, para la correcta indicación, para el paciente correcto, en el Momento adecuado*”.

Oscar Cóbar
Junio de 2015.

CAPÍTULOS

1. Las Bases Estructurales de la Farmacogenómica.
2. Polimorfismo Genético y Respuesta a Medicamentos.
3. Buscando Nuestras Raíces y Características Genéticas de la Población Guatemalteca.
4. Los Guatemaltecos y su Genética, qué hemos hecho y que hay por hacer.
5. Los Primeros Pasos en Guatemala.
6. Iniciando con el Estudio del Citocromo P450 y el Metabolismo de Fármacos por el Guatemalteco.
7. Hacia un Laboratorio de Farmacogenética y Farmacogenómica en Guatemala.
8. Principales Citocromos Metabolizadores de Fármacos; El Citocromo CYP2D6, Importancia Clínica y Estudios en Guatemala.
9. Principales Citocromos Metabolizadores de Fármacos; El Citocromo CYP2C9.
10. Principales Citocromos Metabolizadores de Fármacos; El Citocromo CYP2C19.

Cada Capítulo contiene enlaces a videos de apoyo relacionados con su temática, se incluyen videos educativos y conferencias en Congresos y “workshops” recientes, entre otros.

Se citan 117 referencias bibliográficas, la mayoría de artículos científicos del año 2012 a la fecha.

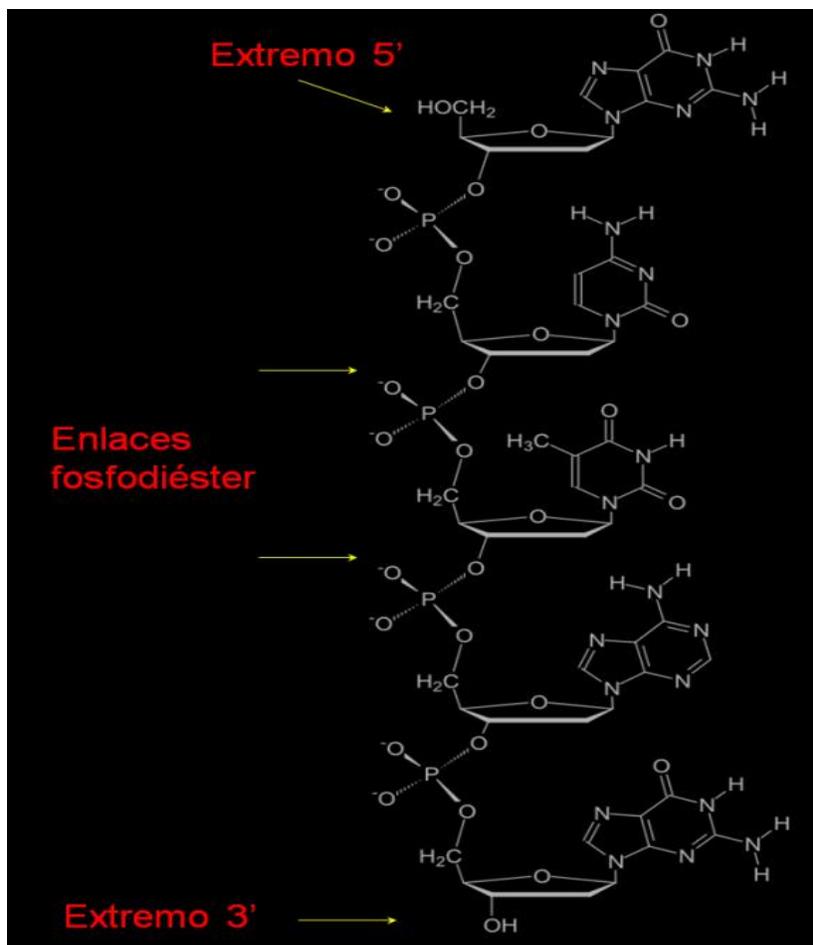
Capítulo 1

Las Bases Estructurales de la Farmacogenómica

CONTENIDO

- 1.1. Farmacogenómica y Farmacogenética, conceptos.
- 1.2. El ADN.
- 1.3. Genes.
- 1.4. Cromosomas.
- 1.5. El Genoma Humano.
- 1.6. El Código Genético.
- 1.7. Factores Farmacogenéticos Asociados a la Respuesta a Fármacos.
- 1.8. Estrategias Terapéuticas.
- 1.9. Conclusiones del Capítulo.

CONCEPTOS BÁSICOS



En este primer Capítulo sobre Farmacogenómica y Medicina Personalizada, presentamos una visión general de esta emergente disciplina científica.

Exponemos algunos conceptos básicos claves para ir avanzando en la lectura del libro y paulatinamente ir profundizando en la temática.

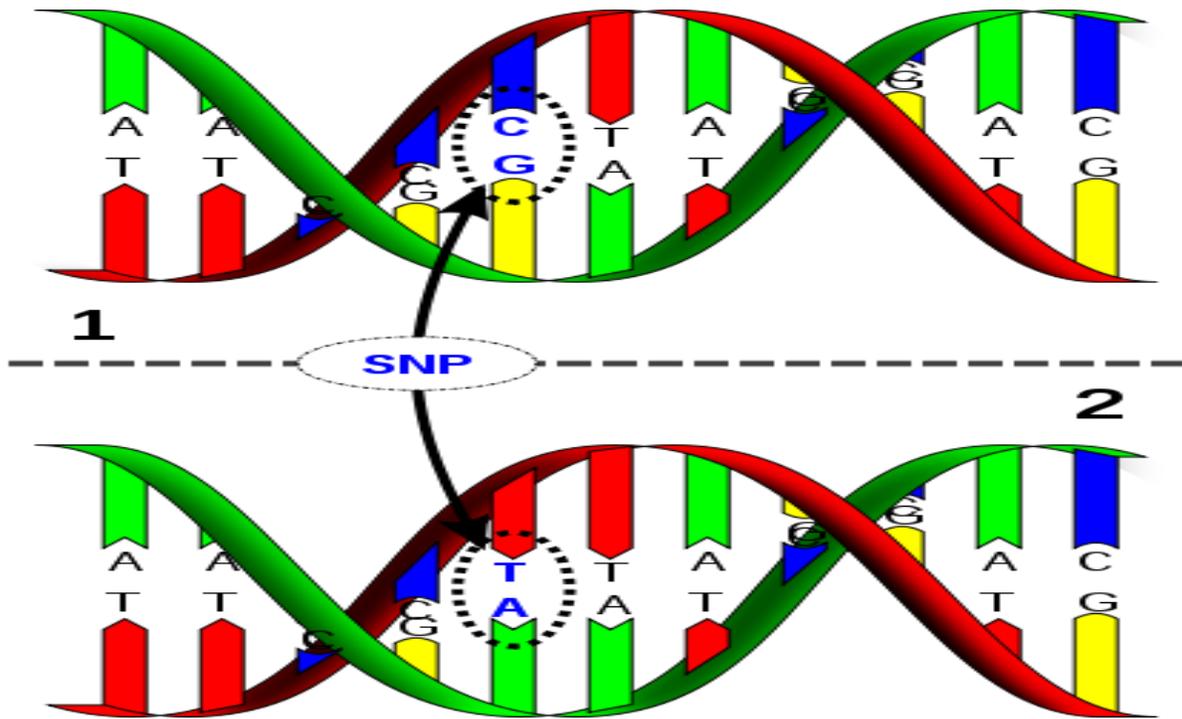
Capítulo 2

POLIMORFISMO GENÉTICO Y RESPUESTA A MEDICAMENTOS

CONTENIDO

- 2.1. Polimorfismo Genético.
- 2.2. Polimorfismo de Nucleótido Simple.
- 2.3. El Proyecto HapMap.
- 2.4. Aplicaciones Clínicas del Polimorfismo Genético.
- 2.5. Estudio de Poblaciones Humanas y Reacción Individual a Medicamentos.
- 2.6. Conclusiones del Capítulo.

POLIMORFISMO GENÉTICO



Presentaremos en éste capítulo el tema del Polimorfismo Genético y especialmente, el papel fundamental del Polimorfismo de Nucleótido Simple (SNP) en la respuesta individual a los medicamentos.

Abordaremos los conceptos básicos estructurales, los esfuerzos de la comunidad internacional para caracterizarlos, finalizando con algunas aplicaciones clínicas y estudios recientes en poblaciones, dada su importancia para establecer el origen étnico de la población de nuestro planeta.

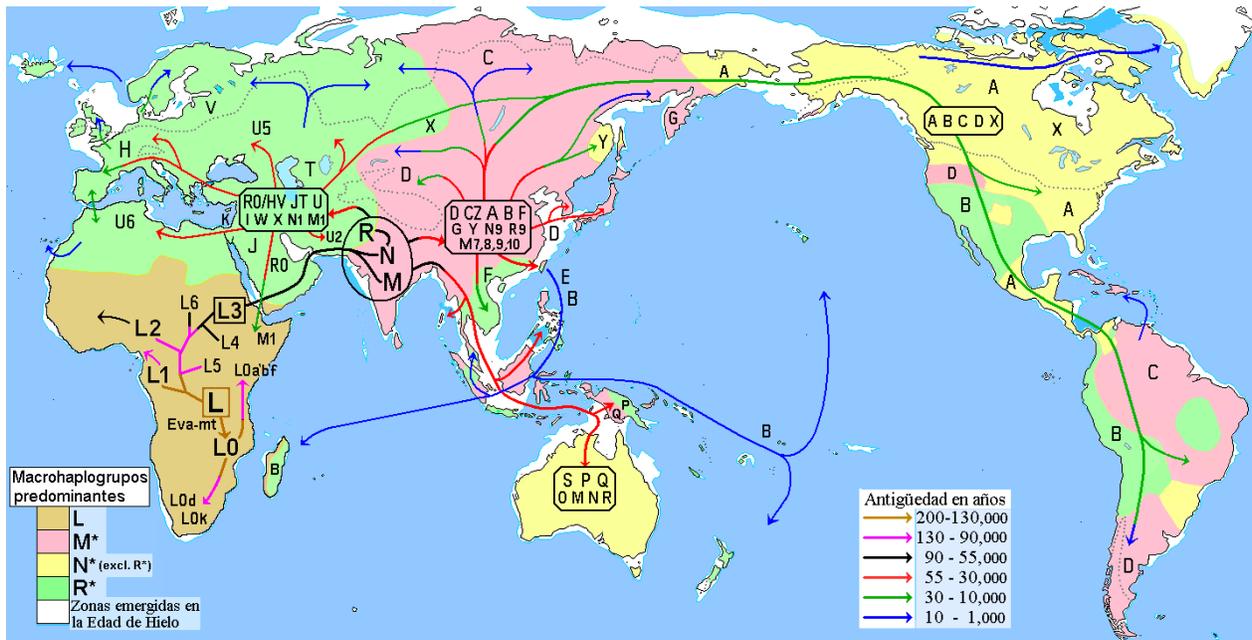
Capítulo 3

BUSCANDO NUESTRAS RAÍCES Y CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA POBLACIÓN GUATEMALTECA

CONTENIDO

- 3.1. Haplotipos, ADN Mitocondrial y ADN del Cromosoma Y.
- 3.2. El Genoma Mitocondrial, El Desequilibrio de Ligamiento, Heterocigocidad y su importancia en el estudio de la Diversidad Genética de Poblaciones.
- 3.3. Estudios en América Latina.
- 3.4. Estudios de la Diversidad Genética de la Población Guatemalteca.
- 3.5. Programa Nacional para el Estudio de la Diversidad Genética de la Población Guatemalteca.
- 3.6. Conclusiones del Capítulo.

BUSCANDO NUESTRAS RAÍCES Y CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DE LA POBLACIÓN GUATEMALTECA



En este Capítulo, se avanzará en la discusión sobre los fundamentos genéticos de la Farmacogenómica, con una aproximación hacia el estudio de la diversidad genética de poblaciones, orientada a detectar secuencias genéticas implicadas en el origen de las mismas y su predisposición y respuesta a la aplicación de fármacos, concluyendo con una propuesta de crear en nuestro país, un “Programa de Estudio de la Diversidad Genética de la Población Guatemalteca”, orientado a analizar la estructura genómica y determinar el Mapa de Haplotipos de los diferentes grupos étnicos que componen nuestra población.

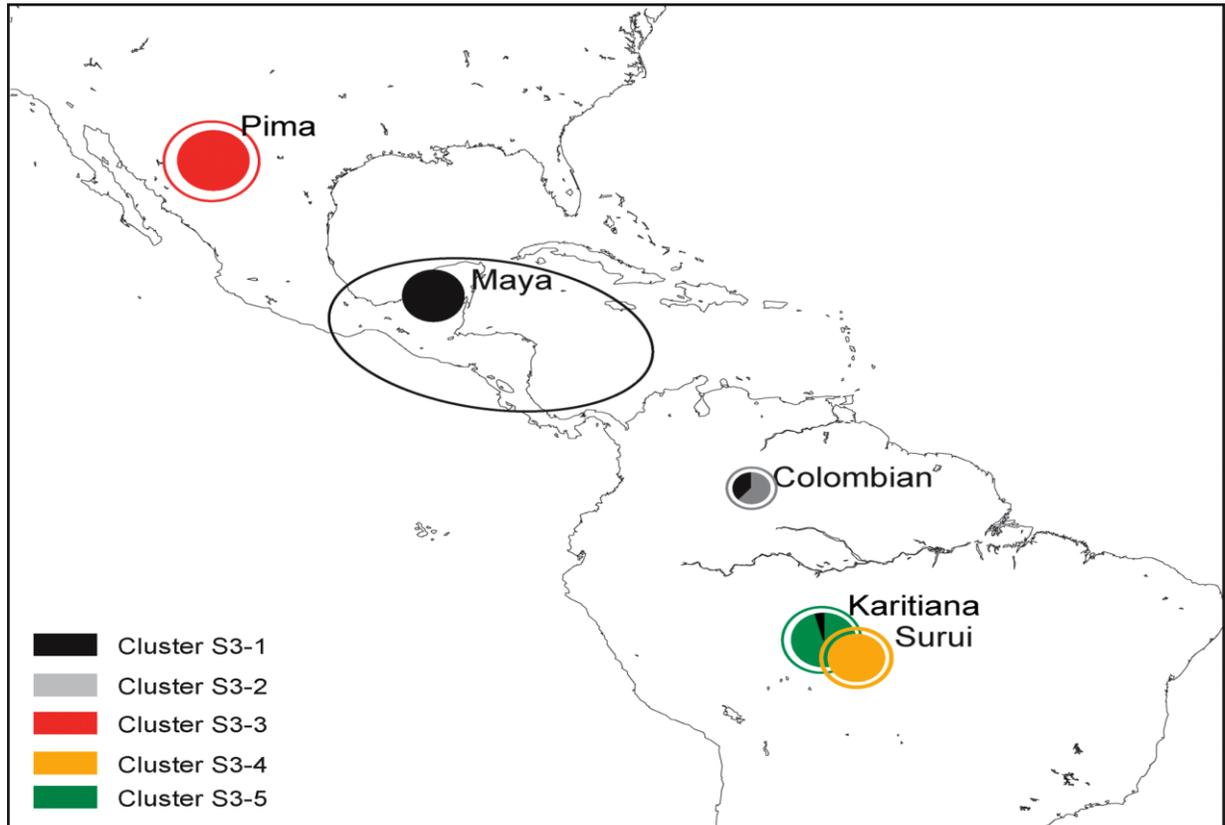
Capítulo 4

¿LOS GUATEMALTECOS Y SU GENÉTICA, QUE HEMOS HECHO Y QUE HAY POR HACER?

CONTENIDO

- 4.1. Introducción.
- 4.2. El Exoma Humano.
- 4.3. Investigación en Guatemala.
- 4.4. Conclusiones del Capítulo.

¿LOS GUATEMALTECOS Y SU GENÉTICA, QUE HEMOS HECHO Y QUE HAY POR HACER?



Esta parte del libro se enfocará en continuar con el análisis de las bases moleculares de la genética de poblaciones, algunas características de nuestros grupos étnicos y se citarán algunos estudios que sobre la temática se han realizado en nuestro País. Iniciaremos con algunos conceptos fundamentales como el Exoma Humano y su relación con la genética de poblaciones, introduciremos los primeros conceptos sobre el Citocromo P450, para finalizar con investigaciones que a la fecha se han realizado en nuestro país y las que se encuentran en ejecución.

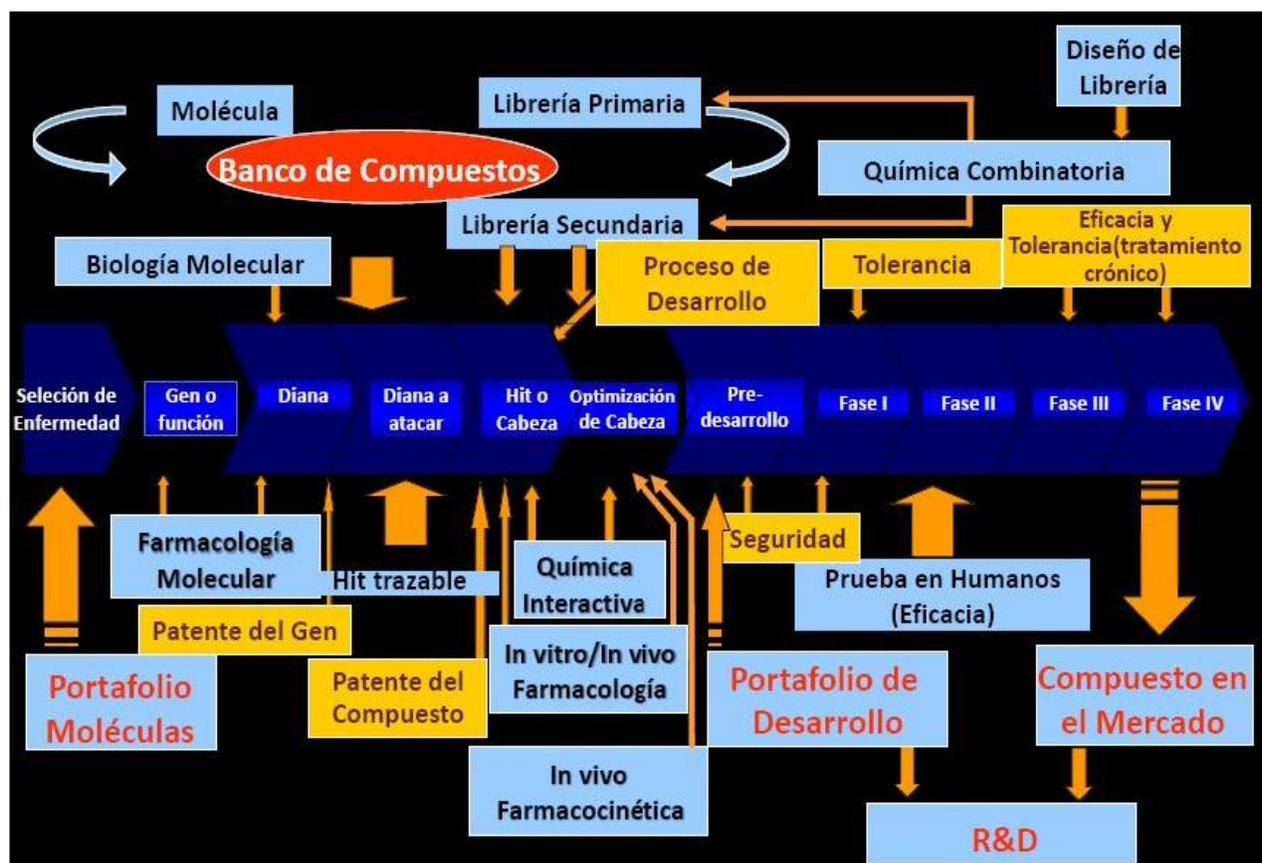
Capítulo 5

LOS PRIMEROS PASOS EN GUATEMALA

CONTENIDO

- 5.1. Diseño Moderno de Fármacos.
- 5.2. Diseño “*in silico*”, el Primer Paso.
- 5.3. El Nuevo Fármaco.
- 5.4. La Familia del CYP450 y su Estudio “*in silico*”.
- 5.5. Haplogrupos Guatemaltecos.
- 5.6. Conclusiones del Capítulo.

LOS PRIMEROS PASOS EN GUATEMALA



En este Capítulo, nos enfocaremos en como son desarrollados los fármacos en la actualidad, utilizando modelos computacionales modernos en su diseño y como la Farmacogenómica es parte integral en su desarrollo.

La forma de estudiar “*in silico*” al Citocromo P450 como la principal familia de proteínas involucradas en el metabolismo de medicamentos se abordará brevemente.

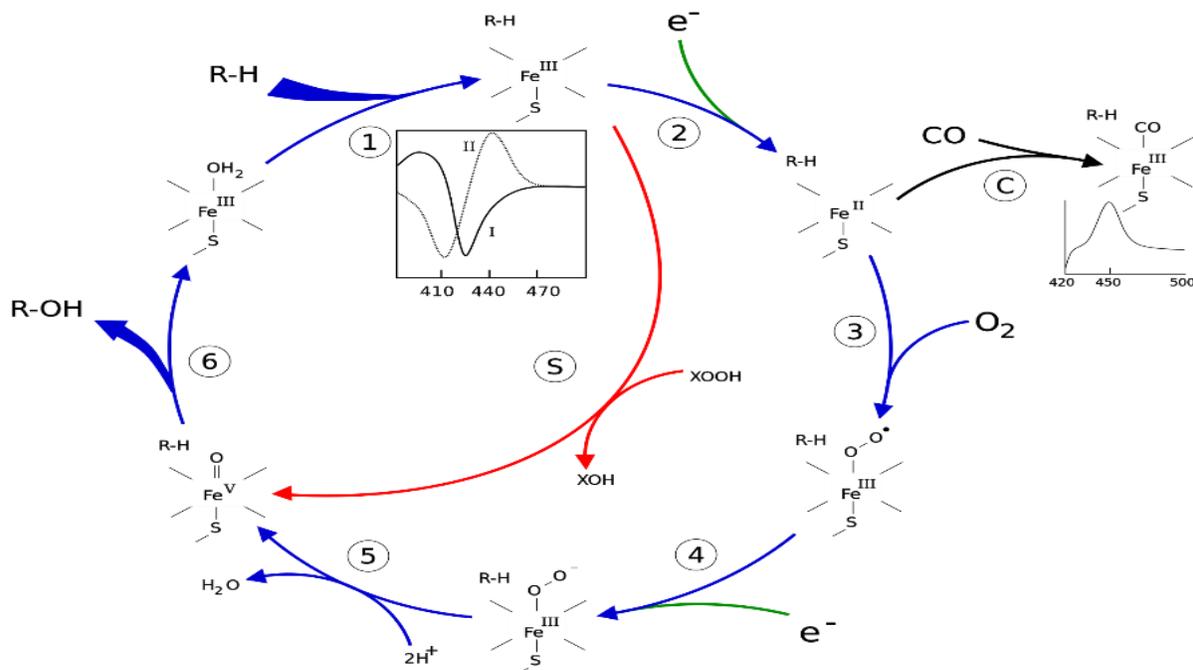
Capítulo 6

INICIANDO CON EL ESTUDIO DEL CITOCROMO P₄₅₀ y EL METABOLISMO DE FÁRMACOS POR EL GUATEMALTECO

CONTENIDO

- 6.1. CYP₄₅₀ y el Metabolismo de Fármacos.
- 6.2. Los Citocromos CYP_{2D6}, CYP_{2C9} y CYP_{2C19}.
- 6.3. Distribución de las Variantes Alélicas de CYP_{2D6}, CYP_{2C9} y CYP_{2C19} en Guatemala.
- 6.4. Conclusiones del Capítulo.

INICIANDO CON EL ESTUDIO DEL CITOCROMO P450 y EL METABOLISMO DE FÁRMACOS POR EL GUATEMALTECO



En este Capítulo, iniciaremos con las principales características funcionales y estudios realizados sobre los Citocromos CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, al conocerse que son responsables de más del 40% del metabolismo enzimático en el hígado humano de Fase I.

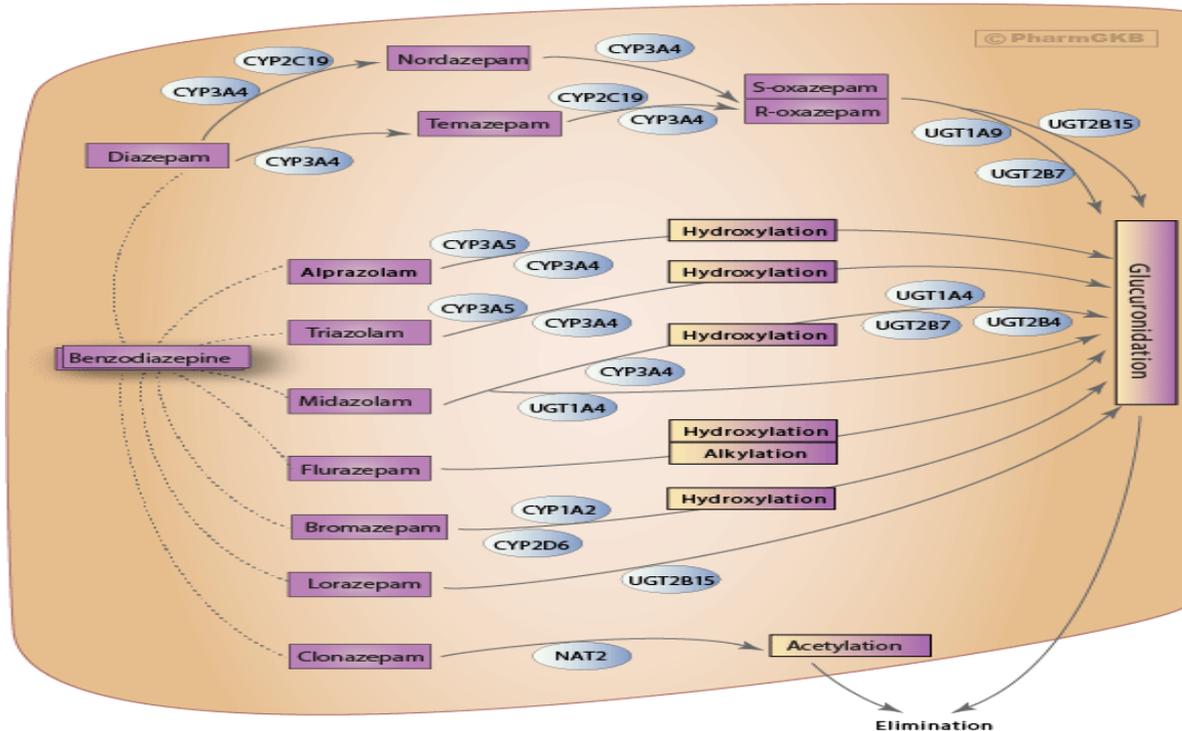
Capítulo 7

HACIA UN LABORATORIO DE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA EN GUATEMALA

CONTENIDO

- 7.1. Clasificación de Individuos por su Perfil Metabolizador.
- 7.2. Evaluación del Citocromo P450.
- 7.3. Tecnologías de Secuenciación Genómica de Nueva Generación -NGST-.
- 7.4. Laboratorios de Farmacogenética y Farmacogenómica en Guatemala.
- 7.5. Papel del Químico Farmacéutico.
- 7.6. Conclusiones del Capítulo.

HACIA UN LABORATORIO DE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA EN GUATEMALA



En este Capítulo, se profundiza en los conceptos utilizados para clasificar a un individuo por su capacidad de metabolizar fármacos, lo que depende de su perfil de enzimas metabolizadoras, principalmente CYP450, adicionalmente, nos enfocamos en algunas de las pruebas más importantes que deben realizarse en los laboratorios de investigación y hospitalarios en países como el nuestro para evaluar este perfil metabolizador, incluyendo el importante papel que juega el Químico Farmacéutico en ello.

También se abordarán los avances tecnológicos en materia de secuenciación genómica y los pasos que se han dado para consolidar un laboratorio de Farmacogenética en Guatemala.

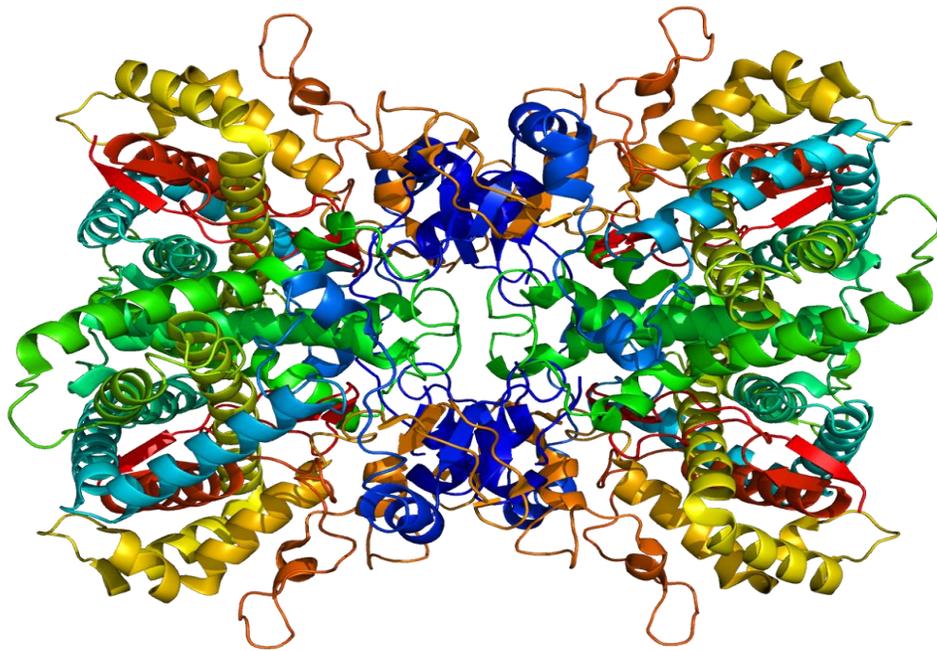
Capítulo 8

PRINCIPALES CITOCROMOS METABOLIZADORES DE FÁRMACOS; EL CITOCROMO CYP₂D₆, IMPORTANCIA CLÍNICA Y ESTUDIOS EN GUATEMALA

CONTENIDO

- 8.1. Introducción.
- 8.2. El Citocromo CYP₂D₆ ¿Por qué?
- 8.3. Estructura y Variantes Alélicas de CYP₂D₆.
- 8.4. Estudios sobre CYP₂D₆.
- 8.5. Conclusiones del Capítulo.

PRINCIPALES CITOCROMOS METABOLIZADORES DE FÁRMACOS; EL CITOCROMO CYP₂D₆, IMPORTANCIA CLÍNICA Y ESTUDIOS EN GUATEMALA



En éste y los siguientes dos Capítulos, se discutirá sobre la importancia del estudio en nuestro país de tres miembros de la “Superfamilia” de enzimas del Citocromo P450; CYP₂D₆, CYP₂C₉ y CYP₂C₁₉, presentándose una visión general del polimorfismo en estas enzimas y sus implicaciones en el metabolismo de medicamentos.

CYP₂D₆ es importante al estar involucrado en el metabolismo de cerca del 50% de los medicamentos de uso clínico actualmente en el mercado.

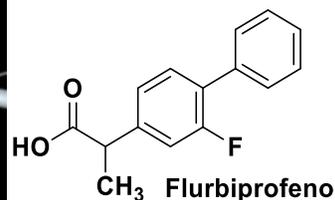
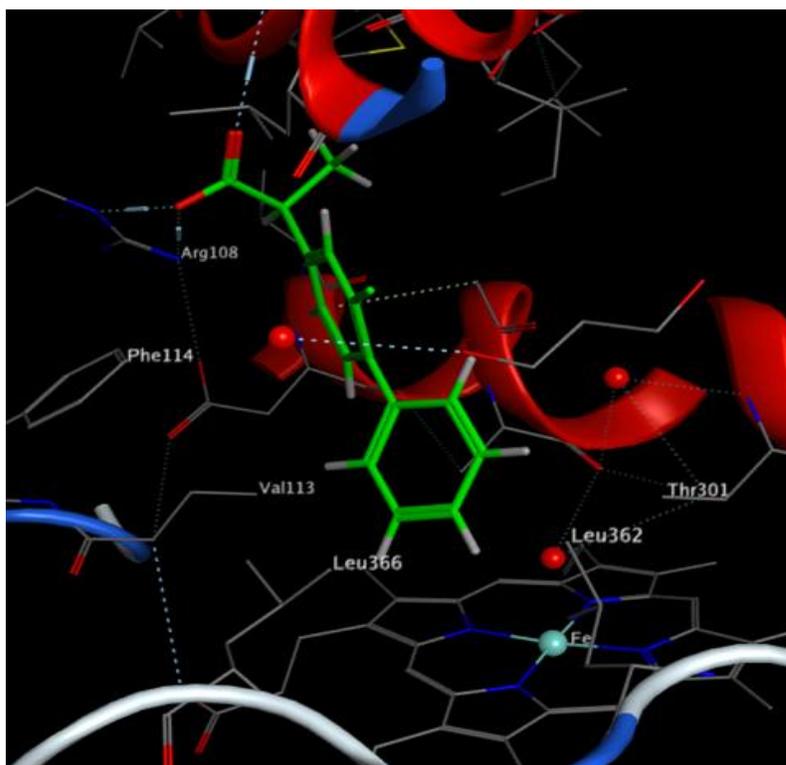
Capítulo 9

Principales Citocromos Metabolizadores de Fármacos; El Citocromo CYP2C9

CONTENIDO

- 9.1. Introducción.
- 9.2. Estructura de CYP2C9.
- 9.3. Variantes Alélicas de CYP2C9.
- 9.4. CYP2C9 y Grupos Étnicos.
- 9.5. Rutas Metabólicas Asociadas a CYP2C9.
- 9.6. Conclusiones del Capítulo.

PRINCIPALES CITOCROMOS METABOLIZADORES DE FÁRMACOS; EL CITOCROMO CYP2C9



En este Capítulo abordamos al Citocromo CYP2C9, al conocerse que metaboliza un 10% de medicamentos terapéuticamente importantes como anti-inflamatorios no-esteroidales y ser el responsable de un 15% de los procesos REDOX en el hígado.

Capítulo 10

Principales Citocromos Metabolizadores de Fármacos; El Citocromo CYP2C19

CONTENIDO

10.1. Introducción.

10.2. Estructura de Medicamentos
Metabolizados por CYP2C19.

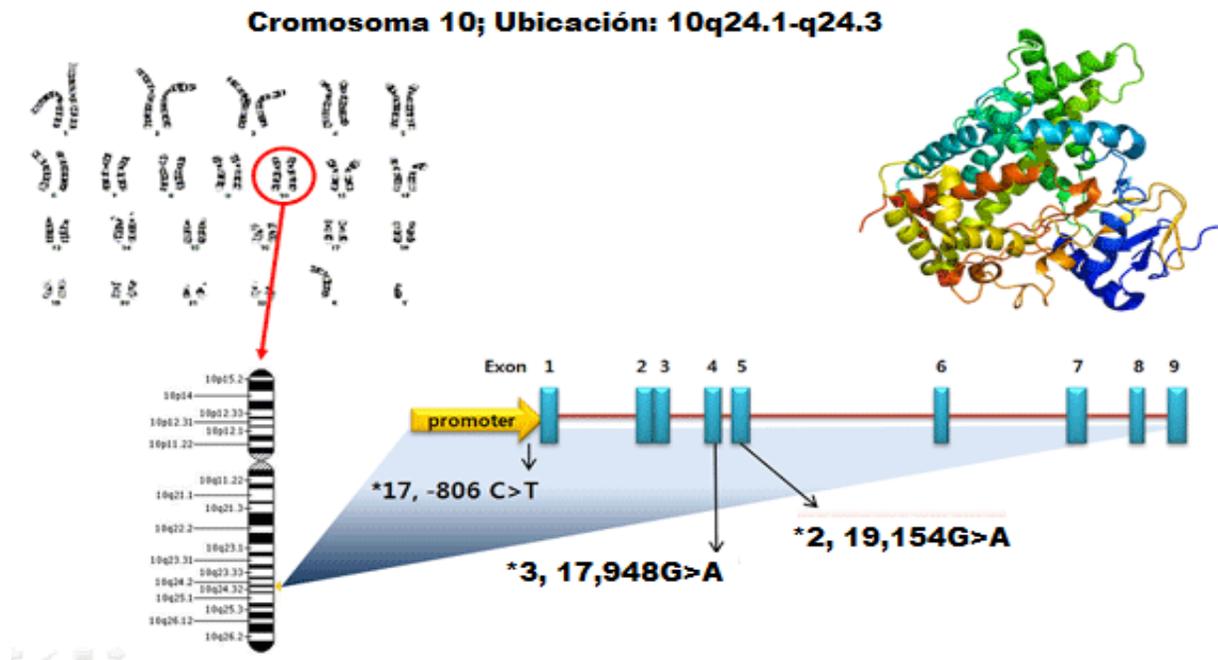
10.3. Estructura de CYP2C19.

10.4. Variantes Alélicas de CYP2C19 y su
relación con Grupos Étnicos.

10.5. Rutas Metabólicas Asociadas a
CYP2C19.

10.6. Conclusiones del Capítulo.

PRINCIPALES CITOCROMOS METABOLIZADORES DE FÁRMACOS; EL CITOCROMO CYP₂C₁₉



En los dos capítulos anteriores, discutimos el papel que juegan los miembros específicos de la “superfamilia” de enzimas CYP450 CYP2D6 y CYP2C9 en el metabolismo de fármacos, la importancia de su concentración en el organismo y relación directa con su respuesta a la administración de medicamentos, principalmente aquellos más utilizados en Guatemala.

En este Capítulo abordamos a CYP2C19, al ser el responsable de aproximadamente el 6.8% de la actividad metabólica de la toda la familia de CYP450 y metabolizar medicamentos importantes como Inhibidores de la Bomba de Protones, entre otros.

CRÉDITOS

**Director General y Fundador Editorial Pinillos
Josué David Sanchez Pinillos**

**Diseño y Diagramación
Licda. Lourdes Montoya**

**Adaptador de Artículos
Lic. Fausto Beber**

**Farmacogenómica –La Medicina Personalizada-
Primera Edición
Serie “*le collègue*”**

**Autor
Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto**

**ISBN 978-9929-629-02-08
©2015 EDITORIAL PINILLOS
email: editorialpinillos@gmail.com
Ciudad de Guatemala, C.A,**

**Reservados todos los derechos.
Ni la totalidad ni parte de esta publicación pueden
reproducirse, por ninguna forma ni por ningún medio,
sin permiso previo por escrito de la Editorial.**